

• 综述 •

姜黄素治疗乳腺癌的研究进展

陈健 张华 张颂文 何敖林 唐金海

乳腺癌作为妇女常见的恶性肿瘤,严重威胁着全球妇女的生命健康。目前,中国乳腺癌的发病率为 41.64/10 万,病死率为 9.63/10 万,且呈不断上升趋势^[1]。除手术和放疗之外,药物治疗仍是其主要治疗手段^[2],但目前的药物不良反应大,严重影响治疗效果,降低了患者的生存质量,因此,国内外学者都在努力寻找一种“增效减毒”的药物,来提高乳腺癌患者的生活质量^[3]。姜黄素(curcumin)是从姜黄中提取的一种植物多酚,1815 年首次由 Vogel 分离,其化学结构经 Lampe 和 Milobedezka 在 1910 年证实。由于其无毒,被广泛用于食品添加剂。其药理作用广泛,主要有抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤和抗突变作用^[4]。近来的体外和体内研究相继证实姜黄素能够抑制乳腺癌细胞增殖,促进其凋亡,并且学者们对其机制进行了广泛探索。本文就姜黄素的抗乳腺癌效应及其机制作一综述。

1 姜黄素及其衍生物的特性

姜黄素是从姜科、天南星科植物的根茎中提取的一种化学成分,是植物界很稀少的具有二酮结构的色素。姜黄素分子通式为 $C_{21}H_{20}O_6$ (图 1),摩尔质量为 368.37 g/mol,不溶于水,易溶于碱、酮、乙酸和氯仿^[5]。姜黄素既可影响细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和生长因子,抑制血管生成及肿瘤转移等,又可以作为供氢体清除自由基,表现抗氧化作用,还可以与金属离子结合,作为铁螯合剂发挥作用^[4]。姜黄素水溶性差,口服吸收后迅速被肝脏代谢,首过消除现象明显,生物利用度低。因此,对姜黄素进行适当的结构改造来寻

找水溶性好且生物利用度高的化合物便成为学者研究的重点。例如:通过对 β -二酮结构的修饰, Pati 等^[6]合成了 10 种姜黄素类似物,都具有抗肿瘤和抗炎作用,并且证实了其对口腔癌细胞株有抗增殖作用;通过对姜黄素脂肪链的修饰, Lin 等^[7]合成了两种姜黄素衍生物,它们能协同多柔比星诱导人类乳腺癌和前列腺癌细胞的凋亡。另外,对苯环的修饰,能增强姜黄素对细菌的杀伤力;修饰脂肪链,增强姜黄素的抗氧化作用;与金属配合物结合可以使姜黄素对细胞的抑制作用时间延长^[8]。

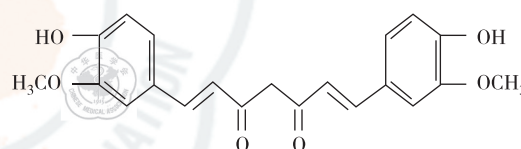


图 1 姜黄素分子式

2 姜黄素的抗肿瘤作用机制

姜黄素作用广泛,具有多重的抗肿瘤机制。目前认为姜黄素直接与 NF- κ B 和活化蛋白 1 (activator protein 1, AP-1)、环氧酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、基质金属蛋白酶、细胞周期蛋白 D1、EGFR、Akt 和肿瘤坏死因子等多种因子发生作用进而诱导细胞凋亡。另外,姜黄素抑制 p53 基因,诱导活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产生并使 P53 依赖和非依赖的细胞阻断在 G_2/M 期。同时姜黄素可以通过 NF- κ B 通路抑制 COX-2 和细胞周期蛋白 D1 激活,并上调 caspase 家族蛋白和下调抗凋亡基因表达,也可抑制细胞中的一些关键生存信号的转导途径,如蛋白激酶催化的磷酸化、c-Jun 的 AP-1、前列腺素的生物合成等。姜黄素下调肿瘤坏死因子- α 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-1、2、6、8、12 等各种致炎细胞因子的表达,激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)。特别需要指出的是,姜

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.02.009

作者单位:215300 昆山,江苏大学附属昆山医院普外科(陈健),甲乳外科(张华、张颂文),中心实验室(何敖林);210007 南京,江苏省肿瘤医院(唐金海)

通信作者:陈健,Email:chenjian818@hotmail.com

黄素可以抑制基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs),尤其是 MMP-2 和 MMP-9 的表达,这与其降低基质降解能力从而抑制肿瘤血管生成有关^[7]。此外,姜黄素可以中断 β -连环蛋白(β -catenin), T-细胞因子(T-cell factor, TCF), 淋巴样增强因子(lymphoid enhancing factor-1, LEF)等在肿瘤细胞中的信号传导,影响肿瘤细胞间黏附和基因的表达^[9]。

3 姜黄素治疗乳腺癌的研究进展

乳腺癌细胞表面存在 ER、PR 和 HER-2 三种受体。受体表达不同的乳腺癌,对治疗的反应性以及预后均不同。ER 阳性的乳腺癌对拮抗雌激素药物敏感,但易产生耐药;三阴性乳腺癌是指细胞表面 ER、PR、HER-2 均阴性的一种特殊类型乳腺癌,因缺乏内分泌及抗 HER-2 治疗的靶点,易复发或转移,目前尚无针对性的标准治疗方案;HER-2 过表达型乳腺癌也是一种预后较差的乳腺癌类型,曲妥珠单克隆抗体虽然可以显著提高 HER-2 过表达型乳腺癌患者无瘤生存率和总生存率,但因其价格高、心脏毒性大和获益率低而限制了其使用^[10]。因此,寻找一种无毒或低毒性的化疗增敏剂便具有了重要意义。

3.1 姜黄素对 ER 阳性的 MCF-7 细胞及其耐药株的影响

姜黄素对正常的乳腺上皮细胞不产生毒性作用。虽然姜黄素口服以后在胃肠道的吸收较少,但少量的姜黄素在体内和体外对肿瘤细胞都有明显的抑制作用。多项细胞毒性实验发现姜黄素(20~40 $\mu\text{mol/L}$)孵育 MCF-7 细胞 24~72 h 后,可以明显诱导乳腺癌细胞凋亡;介导该过程的机制包括抑制 Akt、MMPs、Janus 激酶 2(JAK2),激活细胞周期蛋白依赖性激酶 4 等多种蛋白激酶,增加 p53 在细胞 G₂ 期内的表达并从线粒体中释放细胞色素 C 等^[4, 11-12]。此外,Labbozzetta 等^[12]用(1~40 $\mu\text{mol/L}$)姜黄素和其 3 种结构不同的衍生物(异恶唑、苯甲醛肟、杂环吡唑)分别作用 ER 阳性的 MCF-7 细胞和 ER 表达缺失的多药耐药株 MCF-7R 细胞来检测姜黄素的细胞毒性,虽然未发现姜黄素对两种细胞有显著抑制增殖作用,但 3 种衍生物对两种细胞的抑制作用都明显优于姜黄素。并且,姜黄素及其衍生物既可以通过抑制 NF- κ B 和信号转导与转录活化因子(signal transducers

and activators of transcription, STATs)的激活,上调 COX-2 和凋亡抑制蛋白的表达,从而逆转多药耐药,又可以抑制凋亡基因诱导 MCF-7 细胞凋亡,因而提示其可能通过雌激素依赖和非雌激素两种机制诱导乳腺癌细胞凋亡^[12]。类似的结果 Poma 等^[5]亦有报道,即姜黄素和其异噁唑类似物 MR39 对 MCF-7 细胞和 MCF-7R 细胞的抑制都没有明显差异,但产生的早期相关转录修饰却完全相反,姜黄素对乳腺癌细胞的抗肿瘤作用不依赖于 g-pg 等耐药蛋白或 ER 的表达。国内学者则发现姜黄素可以同时抑制 ER 阳性的乳腺癌 MCF-7 细胞和 ER 阴性的 MDA-MB-231 细胞,通过下调 MMP-2 和上调金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)-1 的活性而具有很强的抗侵袭能力,其还能够抑制 MDA-MB-231 细胞两个主要的血管生成因子 VEGF 和 b-FGF 在转录水平的表达^[13]。由此可见,姜黄素可能逆转乳腺癌的耐药。

3.2 姜黄素对三阴性乳腺癌细胞和 HER-2 过表达型乳腺癌细胞的影响

姜黄素同样可以抑制三阴性乳腺癌细胞的生长。有学者通过实验发现,姜黄素与乳腺癌 MDA-MB-231 细胞作用 72 h 后,半数生长抑制浓度(IC₅₀)为 20 $\mu\text{mol/L}$,并可以剂量依赖性下调乳腺癌细胞 Notch1 及 NF- κ B 表达^[14]。也有学者测得姜黄素的一种衍生物——联氨基姜黄素与乳腺癌 MDA-MB-231 细胞作用 12 h 后的 IC₅₀为 20 $\mu\text{mol/L}$,同样呈剂量依赖性,其通过抑制 STAT3 活化,降低 MMP-9、MMP-2 的蛋白水平从而抑制该细胞的侵袭性^[15]。另一实验发现 30 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素作用 MDA-MB-231 细胞 48 h 后, p-EGFR 及 p-ERK 蛋白表达明显减少,说明 EGFR 和 ERK 通路在姜黄素抑制三阴性乳腺癌细胞生长的过程中起到了重要的作用^[16]。细胞外基质成分的降解是由 MMP 和 TIMP 控制的,它的平衡是调控肿瘤浸润与转移的关键。Hassan 等^[17]用不同浓度(10、20、40 $\mu\text{mol/L}$)的姜黄素处理三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 24、48、72 h 后, TIMP-1~4 基因上调, MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达降低,并呈剂量时间依赖性,提示姜黄素可能是通过抑制 MMP-2、MMP-9 和上调 TIMP-1~4 基因表达而调控乳腺癌细胞转移的。姜黄素对三阴性乳腺癌细胞的抑制作用为该类型乳腺癌的治疗提供了良好的思路。

HER-2 过表达型乳腺癌是乳腺癌中预后较差的一种类型,易复发或转移。有实验证明组蛋白脱乙酰基酶抑制剂对于 HER-2 过表达的乳腺癌细胞具有明显的抑制作用^[18]。Yan 等^[19]设计用不同浓度(10~20 $\mu\text{mol/L}$)的姜黄素与组蛋白脱乙酰基酶抑制剂联合作用 SkBr3 和 435eB 乳腺癌细胞(HER-2 过表达细胞)可以表现出良好的协同作用,且伴随 P21 和 P27 蛋白增加,两药联合后诱导 JNK/MAPK 通路激活进而促进细胞凋亡。Lai 等^[20]发现姜黄素可以抑制 MDA-MB-231、MCF-10A、BT-474 和 SK-BR-3-hr(对曲妥珠单抗克隆抗体耐药细胞株)等多种不同分子表型的乳腺癌细胞,且 BT-474 和 SK-BR-3-hr 细胞中 HER-2 蛋白含量降低,Akt 和 MAPK 磷酸化程度减低,且 NF- κB 表达也明显减少。在人乳腺导管瘤 BT-474 细胞的移植模型中,姜黄素可以抑制肿瘤的生长,作用弱于曲妥珠单抗克隆抗体,且姜黄素与曲妥珠单抗克隆抗体联合时未被发现有协同作用,而姜黄素联合紫杉醇较紫杉醇联合曲妥珠单抗克隆抗体的抗肿瘤效应明显,进而推测姜黄素对 HER-2 过表达的乳腺癌也具有潜在的治疗作用^[20]。

此外,肥胖患者体内 Visfatin 表达增加与乳腺癌进展密切相关。Kim 等^[21]发现用 50 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素分别作用 MDA-MB-231、MDA-MB-468 和 MCF-7 细胞 24 h 后,Visfatin 的 mRNA 和蛋白表达水平都明显降低,同时伴随 NF- κB 抑制和 P65 蛋白表达降低,由此证实姜黄素可以影响肥胖相关的乳腺癌进展^[22]。

3.3 姜黄素治疗乳腺癌的整体动物模型研究

在动物实验中,有关姜黄素在乳腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌和十二指肠癌中的抗癌效果也有大量文献报道,证实姜黄素对于放化疗有很好的增敏性。例如:Zhou 等^[23]发现 40 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素与 5 $\mu\text{mol/L}$ 丝裂霉素 C 联合处理 MCF-7 细胞后,表现出明显的协同作用,然后用 100 mg/kg 姜黄素和 1~2 mg/kg 丝裂霉素 C 同时饲喂人类肿瘤异种移植小鼠 4 周,发现两药联合组小鼠肿瘤生长抑制明显优于单药作用组,小鼠移植瘤体质量减少 36%~70%,两者联合后,可以通过下调 ERK/p38MAPK 通路抑制葡萄糖调控蛋白(GRP58)介导的 DNA 交叉连接从而诱导细胞凋亡,并且明显减少丝裂霉素 C 的肾毒性、骨髓抑制等化疗不良反应。另有研究证实姜黄素可以增加紫杉醇治疗

乳腺癌肺转移的敏感性^[24]。在人类乳腺癌异种移植动物模型的研究中,手术切除裸鼠原发肿瘤 58~60 d 后,接种肿瘤细胞,从第 5 天至第 5 周给予裸鼠饲喂含姜黄素(2%)的饲料,结果发现姜黄素显著降低乳腺癌的肺转移率并抑制 NF- κB 、COX-2 和 MMP-9 的表达^[24]。Bachmeier 等^[25]还评估了姜黄素对乳腺癌肺转移的效果:在裸鼠心脏内接种乳腺癌细胞后分别饲喂含 1% 姜黄素。35 d 后肿瘤植入裸鼠被处死,计算肺转移细胞。未处理组中所有动物都有不同程度肺转移,而姜黄素治疗组中 21% 的裸鼠无肺转移。该试验证明了姜黄素在癌症转移的预防方面同样发挥重要作用^[25]。王辉等^[26]将人乳腺癌裸鼠移植瘤模型建立成功后,对裸鼠给予姜黄素 15 mg/(kg·d)联合 20 Gy 一次性放疗,照射完毕后继续饲养,连续观察 30 d 后处死裸鼠,称取瘤体质量,同时检测 VEGF、MMP-9 及缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的蛋白表达,发现姜黄素可以通过下调 VEGF、MMP-9 和 HIF-1 α 的蛋白表达进而显著增强乳腺癌裸鼠移植瘤的放射敏感性。以上研究表明,无论作为化疗、放疗增敏剂,还是单独或联合使用,姜黄素都是一个很好的抗癌因子。另外,为了提高姜黄素的生物利用度,Shoba 等^[27]采用胡椒碱抑制肝脏和肠道中的葡萄糖苷化(glucuronidation),以便探讨提高血清姜黄素浓度的可能性。结果提示:在给予大鼠姜黄素(2 g)的同时给予胡椒碱(20 mg/kg),与单独给予同样剂量的姜黄素相比,血清姜黄素浓度和吸收度都显著增加,并且生物利用度也增加了 154%;对志愿者的研究也发现联合使用胡椒碱可提高同样剂量的姜黄素的血清浓度和生物利用度,生物利用度可提高 2000%。

3.4 姜黄素治疗乳腺癌相关的临床试验

虽然对于姜黄素的实验室研究已很多,但临床试验却相对较少。近 10 多年来,有关姜黄素的临床试验都处于 I 期和 II 期。动物实验、人体志愿者和肿瘤患者的临床试验均已发现,口服姜黄素后表现出明显首过消除和部分肠道吸收,呈现较低的全身生物利用率。每天口服 3.6 g,肿瘤患者结直肠内可以检测到姜黄素^[28]。有研究者给人体志愿者口服姜黄素 500~12 000 mg,30% 的志愿者出现头痛、腹泻等不适,但该不良反应与口服剂量没有明显的依赖关系,口服 500~8000 mg 者血清中没有检测出姜黄素,口服 10 000 mg 和

12 000 mg 者血清中检测出低水平的姜黄素,从而证明姜黄素很好的最大耐受剂量^[29]。但 Bayet-Robert 等^[30]对 14 例晚期和转移性乳腺癌患者进行的 I 期临床试验却发现,在给予 8000 mg/d 姜黄素后,按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),14 例受试者中有 8 例出现肝脏等器官的损伤,其中 5 例处于疾病进展期,3 例处于疾病稳定期,因而建议姜黄素的推荐剂量为 6000 mg/d,每 3 周可以连续用 7 d,并与标准剂量的多西他赛联合使用。有关姜黄素联合多西他赛与多西他赛单独使用效果比较的 II 期临床试验目前正在进行中^[30]。另外,一些临床试验发现姜黄素抗肿瘤作用不仅不明显,而且还有一些不良反应,但目前发表的文献表明姜黄素的治疗是安全的,并为其在化疗保护方面提供了线索。目前,许多学者都提倡姜黄素用于乳腺癌等各种癌症的 II、III 期临床试验^[31]。

4 载有姜黄素的新型纳米粒和脂质体的应用

姜黄素的药物转运系统包括脂质体、聚合物纳米粒子、固体脂质纳米粒、胶束、纳米凝胶、纳米悬浮液和纳米乳等。有文献报道,将姜黄素包埋在纳米粒中,如聚合物纳米粒、纳米组装等,可以增强药物内化和固定,使其进入肿瘤细胞后从纳米粒中缓慢释放,起到对细胞持久的杀伤作用^[32]。类似方法还有偶联、乳化、脂化、聚合等,可以明显提高肿瘤细胞对姜黄素的放化疗敏感性。例如:磁性纳米粒(大部分是三氧化二铁纳米粒),由于其体积小、生物相容性、超磁性等特点目前已被用于生物医学^[30]。国外有学者通过离子凝胶的原理成功地将 3 种生物相容性较好的聚合物(藻酸盐、聚氨基葡萄糖、普流尼克)组建成包裹姜黄素的 100 nm 纳米粒,用该纳米粒作用于 HeLa 细胞 24~48 h 后,通过荧光染色和电子显微镜观察证实 HeLa 细胞内已摄取到姜黄素,而且通过细胞毒性实验证实不含姜黄素的纳米粒(<500 μg/ml 时)对 HeLa 细胞无不良反应^[32]。Yallapu 等^[33]用铁盐、氨、环糊精、普流尼克成功组建成三氧化二铁为核心的纳米粒;该设计疏水,在交流磁场中耐高温,稳定性强,且允许抗癌药物被包裹并持续释放,虽然纳米粒中姜黄素仅有 40% 被释放,但仍然可以抑制乳腺癌细胞的生长。该研究还发现这种不含姜黄素的纳米粒对正常人的血细胞影响

很小,且载有姜黄素的磁性纳米粒与单纯姜黄素相比表现出更强的抗肿瘤特性,ROS 生成更多,而且可以表现出良好的磁共振特性和磁定位功能,进而能起到更好的肿瘤细胞追踪和诱导凋亡作用^[33]。Mulik 等^[34]建立的转铁蛋白介导的姜黄素固体脂纳米粒也表现出良好的体外抗 MCF-7 细胞效应,无论细胞毒性、ROS 的产生还是细胞吸收方面都明显好于普通的姜黄素,从而为肿瘤细胞的治疗建立了一种良好的药物传递系统。如果这种纳米粒能与肿瘤细胞表面抗体或配体结合,它将为癌症的靶向治疗提供更好的途径。

脂质体是美国 FDA 第一个批准用于携带化疗药物的治疗性载体,但由于其低携带率、水溶性药物易渗漏、保存时间短等缺点限制了它的临床应用。有学者设计用两种不同的卵磷脂(SLP-WHITE 和 SLP-PC70)包裹姜黄素后组成新的脂质体,包裹成功率达 68%,疏水性好,且以该脂质体 100 mg/kg 饲喂小鼠后较单纯姜黄素或姜黄素混合卵磷脂饲喂小鼠表现出更好的吸收率,不仅稳定性增强,血清和组织中的浓度也明显增加^[35]。Thangapazham 等^[36]设计一种新的脂质体,即脂质体与特异性抗体相结合,该抗体可以与前列腺癌细胞膜表面标记的相关抗原结合,进而增强前列腺癌的靶向治疗。这种姜黄素脂质体(5~10 μg/ml)作用于人前列腺癌细胞 24~48 h,可以抑制 70%~80% 的细胞生长,而单纯姜黄素要达到这种效果,浓度至少应为 50 μg/ml;除此之外,该脂质体还可以剂量依赖性地抑制头颈部恶性肿瘤细胞的生长^[36-37]。姜黄素脂质体研究还见于胰腺癌和淋巴瘤的治疗,乳腺癌实验方面的文献目前还比较少。由此推想新型脂质体的设计应用将为乳腺癌化疗药物转运提供了一种很好的方法。

5 结语

天然药物或食物在肿瘤治疗中的增效减毒效应越来越受到关注,而姜黄素由于其相对无毒、广泛的生物学功能而备受青睐。随着众多姜黄素化学衍生物的合成,以及以纳米科技为基础的纳米粒、脂质体等新的药物传递系统的使用,姜黄素的血药浓度和生物利用度明显增加,为提高姜黄素的临床治疗效果打下了基础,同时通过姜黄素偶联、非偶联配体或抗体特异性作用肿瘤细胞将为肿瘤的治疗提供新的前景。目前,有关姜黄素对

肿瘤细胞增效减毒的机制尚不清楚,但是,随着各种实验的进行,姜黄素一定能为乳腺癌等恶性肿瘤的预防和治疗提供更好的思路。

【关键词】 姜黄素;乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] 黄哲宙,陈万青,吴春晓,等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现况——全国 32 个肿瘤登记点 2003-2007 年资料分析报告[J]. 肿瘤, 2012,32(6):435-439.
- [2] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics[J]. Cancer J Clin, 2012, 62(4):220-241.
- [3] 张蒲蓉,吕青. 丹参酮的抗肿瘤作用机制及抗乳腺癌的研究现状[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(4):464-469.
- [4] Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins[J]. Cancer Lett, 2008, 269(2):199-225.
- [5] Poma P, Notarbartolo M, Labbozzetta M, et al. The antitumor activities of curcumin and of its isoxazole analogue are not affected by multiple gene expression changes in an MDR model of the MCF-7 breast cancer cell line: analysis of the possible molecular basis[J]. Int J Mol Med, 2007, 20(3):329-335.
- [6] Pati HN, Das U, Das S, et al. The cytotoxic properties and preferential toxicity to tumour cells displayed by some 2,4-bis (benzylidene)-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1] octan-3-ones and 3,5-bis (benzylidene)-1-methyl-4-piperidones[J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(1):54-62.
- [7] Lin L, Hutzen B, Ball S, et al. New curcumin analogues exhibit enhanced growth-suppressive activity and inhibit AKT and signal transducer and activator of transcription 3 phosphorylation in breast and prostate cancer cells[J]. Cancer Sci, 2009, 100(9):1719-1727.
- [8] 郭皓,周鹏,李家明,等. 姜黄素衍生物的生物活性研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2012,31(2):77-80.
- [9] Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy[J]. Curr Probl Cancer, 2007, 31(4):243-305.
- [10] 齐晓伟,姜军. 三阴性乳腺癌研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(5):612-617.
- [11] Shelhzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2010, 343(9):489-499.
- [12] Labbozzetta M, Notarbartolo M, Poma P, et al. Curcumin as a possible lead compound against hormone-independent, multidrug-resistant breast cancer[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1155:278-283.
- [13] 狄根红,李鹤成,沈镇宙,等. 姜黄素对人乳腺癌细胞增殖的抑制效应及机制[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(20):1764-1768.
- [14] 龙丽,曹友德. 姜黄素对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 NOTCH1 和 NF- κ B 表达的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(2):158-161.
- [15] 王晓飞,郭变琴,张曦文,等. 联氨基姜黄素抑制 STAT3 信号通路对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭迁移性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(2):111-115.
- [16] Sun XD, Liu XE, Huang DS. Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(6):1267-1270.
- [17] Hassan ZK, Daghestani MH. Curcumin effect on MMPs and TIMPs genes in a breast cancer cell line[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(7):3259-3264.
- [18] Hodges-Gallagher L, Valentine CD, Bader SE, et al. Inhibition of histone deacetylase enhances the anti-proliferative action of antiestrogens on breast cancer cells and blocks tamoxifen-induced proliferation of uterine cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(3):297-309.
- [19] Yan G, Graham K, Lanza-Jacoby S. Curcumin enhances the anticancer effects of trichostatin A in breast cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(5):404-411.
- [20] Lai HW, Chien SY, Kuo SJ, et al. The potential utility of curcumin in the treatment of HER-2-overexpressed breast cancer: an *in vitro* and *in vivo* comparison study with herceptin[J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012(2012):1-6. [2012-10-20]. <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/486568/cta>.
- [21] Kim S, Park HJ, Bae YH, et al. Curcumin down-regulates visfatin expression and inhibits breast cancer cell invasion[J]. Endocrinology, 2012, 153(2):554-563.
- [22] 何德,张国君. 肥胖与乳腺癌关系的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012, 6(5):539-544.
- [23] Zhou QM, Wang XF, Liu XJ, et al. Curcumin enhanced antiproliferative effect of mitomycin C in human breast cancer MCF-7 cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(11):1402-1410.
- [24] Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(20):7490-7498.
- [25] Bachmeier B, Nerlich AG, Iancu CM, et al. The chemopreventive polyphenol curcumin prevents hematogenous breast cancer metastases in immunodeficient mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2007, 19(1/4):137-152.
- [26] 王辉,牛国梁,张树友,等. 姜黄素对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞裸鼠移植瘤放射增敏的作用[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(5):342-346.
- [27] Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers[J]. Planta Med, 1998, 64(4):353-356.
- [28] Sharma RA, Steward WP, Gescher AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin[J]. Adv Exp Med Biol, 2007,

595;453-470.

- [29] Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation[J]. BMC Complement Altern Med, 2006, 6:10.
- [30] Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(1):8-14.
- [31] Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(3): 190-197.
- [32] Das RK, Kasaju N, Bora U. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells[J]. Nanomedicine, 2010, 6(1):153-160.
- [33] Yallapu MM, Othman SF, Curtis ET, et al. Multi-functional magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging and cancer therapy [J]. Biomaterials, 2011, 32(7):1890-1905.
- [34] Mulik RS, Mönkkönen J, Juvonen RO, et al. Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin: enhanced in vitro anticancer activity by induction of apoptosis [J]. Int J Pharm, 2010, 398(1/2): 190-203.
- [35] Takahashi M, Uechi S, Takara K, et al. Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(19): 9141-9146.
- [36] Thangapazham RL, Puri A, Tele S, et al. Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells[J]. Int J Oncol, 2008, 32(5):1119-1123.
- [37] Wang D, Veena MS, Stevenson K, et al. Liposome-encapsulated curcumin suppresses growth of head and neck squamous cell carcinoma *in vitro* and in xenografts through the inhibition of nuclear factor kappa B by an AKT-independent pathway[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(19):6228-6236.

(收稿日期:2012-11-21)

(本文编辑:罗承丽)

陈健,张华,张颂文,等.姜黄素治疗乳腺癌的研究进展[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(2):117-122.